

Estimación Dinámica Neuronal a partir de Señales Electroencefalográficas sobre un Modelo Realista de la Cabeza

Eduardo Giraldo¹

Carlos D. Acosta²

Germán Castellanos-Domínguez³

Resumen

En este artículo se presenta un método de estimación de la actividad neuronal sobre el cerebro, que tiene en cuenta, en la solución del problema inverso, un modelo dinámico de propagación para la actividad neuronal sobre un modelo realista con elementos finitos de frontera, que incluye un modelo fisiológico que describe la interacción realista entre las neuronas. La solución del problema inverso se hace utilizando computación de alto desempeño. El presente análisis se hace sobre señales EEG simuladas para valores SNR de 25 dB, 15 dB y 5 dB. Los resultados obtenidos muestran la robustez del modelo dinámico sobre el modelo estático en presencia de ruido.

Palabras clave

Actividad neuronal, electroencefalograma, elementos finitos de frontera, modelo fisiológico, problema inverso.

-
- 1 Programa de Ingeniería Eléctrica, Universidad Tecnológica de Pereira, egiraldos@utp.edu.co
 - 2 Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Matemáticas, Universidad Nacional de Colombia sede Manizales, cdacostam@unal.edu.co
 - 3 Facultad de Ingeniería y Arquitectura, Programa de Ingeniería Electrónica, Universidad Nacional de Colombia sede Manizales, cgcastellanosd@unal.edu.co

Fecha de recepción: 16 de Agosto de 2010

Fecha de aceptación: 19 de Octubre de 2010

Abstract

In this paper is presented a method for neural activity estimation over the brain that take into account, for the solution of the inverse problem, a dynamic model for the neural activity in a realistic head model calculated with bounded elements method, according to a physiologically based model that describes the real interaction between neurons. The solution of the inverse problem is calculated using high performance computing. This analysis is performed for simulated EEG signals for SNR of 25 dB, 15 dB and 5 dB. The obtained results show the robustness of the estimation method that includes the dynamic model in comparison with the static model for several levels of noise.

Keywords

Electroencephalogram, finite bounded elements, inverse problem, neural activity, physiological model.

1. INTRODUCCIÓN

La identificación de la dinámica en la actividad neuronal es básica en el tratamiento de patologías cerebrales, la cual comúnmente es realizada, bien a partir de señales electroencefalográficas (EEG) medidas sobre la superficie de la cabeza, o bien, a partir de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Las señales EEG permiten una mejor resolución temporal, mientras que las fMRI brindan una mayor resolución espacial. En cualquier caso, la estimación de la actividad neuronal se realiza para cada instante de tiempo mediante el problema inverso. Sin embargo, debido a que la actividad neuronal tiene inherente un acople espacial y temporal bastante fuerte, en la solución del problema inverso, es necesario considerar la variación temporal neuronal (Pascual et al., 1999; Plummer et al., 2008; Peralta et al., 1998).

Específicamente, se debe incluir una serie de restricciones dinámicas, que tengan en cuenta para la estimación de los estados futuros de la actividad neuronal el valor de los pasados. Para tal fin, es necesario incluir un modelo dinámico de la actividad neuronal, que mejore la solución dinámica del problema inverso (Grech et al., 2008). Por ejemplo, en Yamashita et al. (2004) se utilizan los modelos autoregresivos para describir la dinámica neuronal, en los que la estimación de parámetros incluye la evolución temporal de la actividad neuronal, asumiendo que su modelo de propagación dinámico es lineal, pero que depende únicamente del tiempo anterior. Como resultado, aunque se mejora la precisión de la estimación, se mantienen restricciones sustanciales en la implementación y desarrollo de la solución dinámica. En primera instancia, la estimación dinámica de los parámetros resulta ser una tarea con alta dimensionalidad, por lo tanto, su implementación demanda un desmesurado costo computacional. No obstante, la restricción más fuerte está en la selección del mismo modelo dinámico, en particular, el empleo de modelos que no se basen en el comportamiento fisiológico restringen significativamente la representatividad dinámica neuronal. En este sentido, en Galka et al. (2009) se introduce un modelo dinámico que contiene un término de resonancia, como

característica fundamental de las señales EEG, y permite que los parámetros estimados mantengan un significado físico. Sin embargo, el proceso correspondiente a la dinámica de la actividad neuronal, descrito por las EEG reales, sigue siendo un problema abierto. La restricción sobre la alta dimensionalidad se soluciona, por ejemplo, con el desacople propuesto en Galka et al. (2004). De todas maneras, al evaluar el desempeño del sistema, quedan aún limitaciones sobre las relaciones espaciales de los filtros, las cuales se observan, principalmente, cuando se evalúa el sistema de estimación sobre señales EEG reales. El problema derivado de este desacople se ha propuesto solucionarlo al aplicar métodos de partición de filtros, como los sugeridos en Sitz et al. (2003), o con el uso de computación de alto desempeño (Long et al., 2006), pero a costa de una elevada carga computacional.

Por otra parte, la solución del problema inverso no depende únicamente de la selección del modelo dinámico, sino también de la selección adecuada de la matriz de campo-guía, que relaciona las fuentes con las señales medidas sobre la cabeza, y que depende directamente de su modelado (Hallez, 2008), para el cual se pueden utilizar desde plantillas de ajuste simple (esféricas) hasta patrones complejos (con elementos finitos, finitos de frontera, volúmenes finitos, diferencias finitas, etc.). Aunque tales modelos permiten aumentar la resolución de la dinámica de la actividad neuronal y su ubicación realista en la cabeza, no se afecta la relación temporal, y por lo tanto, es posible evaluar el desempeño de la solución del problema inverso, independiente de cual sea modelo de la cabeza (Plummer et al., 2008).

En este artículo, se presenta un método de estimación de la actividad neuronal sobre el cerebro, que tiene en cuenta, en la solución del problema inverso, un modelo dinámico de propagación para la actividad neuronal sobre un modelo realista con elementos finitos de frontera, que incluye un modelo fisiológico que describe la interacción realista entre las neuronas. La solución del problema inverso se hace utilizando computación de alto desempeño (Long et al., 2006). La evaluación del desempeño se hace sobre señales EEG simuladas para diferentes niveles de ruido.

2. METODOLOGÍA

2.1 Problema Inverso Estático

La relación entre las señales EEG, medidas sobre la superficie de la cabeza, y la densidad de corriente primaria, resultante de la actividad neuronal dentro del cerebro, es descrita por (1)

$$\mathbf{y} = \mathbf{M}\mathbf{x} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (1)$$

donde \mathbf{y}_k denota un vector de dimensión $d \times 1$ que contiene las mediciones del EEG sobre la superficie de la cabeza para d electrodos en un instante de tiempo. El vector $\mathbf{x} = [x_1 \ \dots \ x_N]^T$ es de dimensión $d \times 1$ y contiene los vectores de densidad de corriente $\mathbf{x}_n = [x_{ni} \ x_{nj} \ x_{nk}]^T$ con $n=1, 2, \dots, N$ donde N es el número de fuentes dentro del cerebro. La matriz \mathbf{M} es de dimensión $d \times 3N$ y relaciona la densidad de corriente dentro del cerebro \mathbf{x} con las mediciones del EEG \mathbf{y} , llamada matriz de campo guía, y que se calcula aplicando las ecuaciones de Maxwell para un modelo específico de la cabeza (Yamashita et al., 2004). En este caso, se utiliza el modelo de BEM, para el cálculo de la matriz \mathbf{M} . El vector $\boldsymbol{\varepsilon}$ de dimensión $d \times 1$ es una variable aleatoria que representa las características no modeladas del sistema, por ejemplo el ruido en la medida, y que se puede asumir como una distribución gaussiana de la forma $\boldsymbol{\varepsilon} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma^2 \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}})$ con covarianza $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$.

El problema directo consiste en el cálculo de las mediciones \mathbf{y} para un vector de densidad de corriente dado \mathbf{x} y se usa para la simulación de señales EEG, cuando al variar $\boldsymbol{\varepsilon}$ se pueden simular diferentes condiciones de ruido.

El problema inverso se define como la estimación de un vector de densidad de corriente $\hat{\mathbf{x}}$ a partir de un vector de mediciones \mathbf{y} , considerando información a priori de \mathbf{x} , y constituye un problema mal condicionado, puesto que el número de electrodos en la cabeza (dimensión de \mathbf{y}) es mucho menor que el número de fuentes, en las que debe ser estimada la densidad de corriente resultante de la

actividad neuronal (dimensión de $\hat{\mathbf{x}}$). El problema inverso, propuesto en (1), se conoce como estático o instantáneo puesto que, únicamente, se utilizan las mediciones en un instante de tiempo, para la estimación de $\hat{\mathbf{x}}$ y de esta forma es una solución independiente del tiempo.

De forma general, la estimación de $\hat{\mathbf{x}}$ se puede obtener con la minimización de una función objetivo, como se muestra en (2)

$$f_c(\mathbf{x}) = \|\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{x}\|_{\Sigma_e}^2 + \lambda^2 \|\mathbf{x}\|^2 \quad (2)$$

donde λ es el parámetro de regularización, cuya selección se hace mediante los métodos de L-curva y GCV (Hansen et al., 1998) y donde la norma $\|\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{x}\|_{\Sigma_e}^2$ se define como

$$\|\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{x}\|_{\Sigma_e}^2 = (\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{x})^T \Sigma_e^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{x}).$$

Aunque en este caso, se pueden obtener buenas soluciones para un instante de tiempo, no se considera la relación temporal, inherente a la actividad neuronal. De esta manera, al introducir restricciones dinámicas, se debe obtener una mejor solución en la estimación de $\hat{\mathbf{x}}$.

2.2 Problema Inverso Dinámico

La estimación de la densidad de corriente $\hat{\mathbf{x}}$, resultante de la actividad neuronal, debe tener en cuenta restricciones, debidas a la ecuación de observación para todos los instantes de tiempo considerados como se observa en (3)

$$\mathbf{y}_k = \mathbf{M}\mathbf{x}_k + \boldsymbol{\varepsilon}_k, \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (3)$$

y además de la evolución dinámica de la densidad de corriente $\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{x}_{k-2}, \dots$. Es decir, la dependencia de \mathbf{y}_k en la evolución de \mathbf{x}_k , es considerada explícitamente en el problema inverso dinámico (Schmitt et al., 2002). Si la evolución de \mathbf{x}_k no sigue

ninguna dinámica, el problema inverso dinámico tiene carácter solamente estático.

De forma general, se puede representar la dinámica de la actividad neuronal en términos de una ecuación de estado de la forma mostrada en (4)

$$\mathbf{x}_k = f(\mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{x}_{k-2}, \dots) + \boldsymbol{\eta}_k, \quad \boldsymbol{\eta}_k \sim N(0, \tau^2 \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\eta}}) \quad (4)$$

La función $f(\cdot)$ puede ser especificada lineal o no lineal y variante o invariante con el tiempo, y $\boldsymbol{\eta}_k$ denota la estructura del ruido. Para este trabajo, se considera que la función $f(\cdot)$ es no lineal de segundo orden y es basada en un modelo fisiológico (Robinson et al., 2007), tal que (4), se formula ahora de la forma mostrada en (5)

$$f(\mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{x}_{k-2}) = \mathbf{A}_1 \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{A}_2 \mathbf{x}_{k-1}^2 + \mathbf{A}_3 \mathbf{x}_{k-1}^3 + \mathbf{A}_4 \mathbf{x}_{k-2} \quad (5)$$

donde \mathbf{A}_1 es una matriz de dimensión $3N \times 3N$, que contiene la relación espacial y temporal entre las fuentes. Es decir, \mathbf{A}_1 se puede descomponer en dos partes como se muestra en (6 y (7)

$$\mathbf{A}_1 = a_1 \mathbf{I} + b_1 \mathbf{L} \quad (6)$$

donde el término a_1 representa la relación temporal entre las fuentes (con \mathbf{I} la matriz identidad de dimensión $3N \times 3N$), y donde \mathbf{L} es una matriz de dimensión $3N \times 3N$ que representa la relación espacial entre las fuentes y con $\mathbf{A}_j, j=2,3,4$ definido como

$$\mathbf{A}_j = a_j \mathbf{I} \quad (7)$$

De esta forma, la función objetivo para la estimación de $\hat{\mathbf{x}}_k$ se puede expresar como se tiene en (8)

$$f_c(\mathbf{x}_k) = \|\mathbf{y}_k - \mathbf{M}\mathbf{x}_k\|_{\Sigma_e}^2 + \lambda^2 \|\mathbf{x}_k - f(\mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{x}_{k-2})\|_{\Sigma_k}^2 \quad (8)$$

siendo Σ_k la matriz de covarianza de la dinámica del proceso. La minimización de (8) permite obtener $\hat{\mathbf{x}}_k$ teniendo en cuenta las restricciones dinámicas.

2.3 Modelado de la Cabeza mediante BEM

En el modelado de la cabeza, se pueden utilizar desde modelos simples, como el esférico, hasta modelos complejos, tales como el de elementos finitos, elementos finitos de frontera, volúmenes finitos, diferencias finitas, etc.

El modelo con elementos finitos de frontera presenta un punto medio de complejidad entre los modelos mencionados, pues permite obtener una aproximación más realista del modelo de la cabeza, mientras que mantiene algunas propiedades de simplicidad del modelo esférico (por ejemplo, la conductividad uniforme). Los modelos de la cabeza varían su complejidad con el número de capas, así: 1 capa: cerebro; 2 capas: cerebro y cráneo; 3 capas: cerebro, cráneo y piel; 4 capas: cerebro, líquido cefalorraquídeo, cráneo y piel (Plummer et al., 2008).

El modelo de BEM consta de una serie de puntos, ubicados sobre cada una de las capas del modelo de la cabeza, y que conforman los vértices de un conjunto de triángulos. Así, el modelo realista obtenido, corresponde a una aproximación, a través de un conjunto de triángulos, para cada capa, donde se consideran conductividades isotrópicas de la misma forma que se hace para el modelo esférico.

En este artículo, se utiliza un modelo de BEM con tres capas, debido a la simplicidad de cálculo propia de modelos esféricos, además incluye la complejidad de aproximación de superficies de un modelo realista. Específicamente, se utiliza un modelo BEM con las características mostradas en la Tabla 1.

De esta forma, el cálculo de la matriz de campo guía consiste en la estimación de la matriz de relación espacial entre las fuentes ubicadas dentro del cerebro (capa más interna), con los electrodos ubicados sobre la piel (capa más externa). La Fig. 1 muestra el modelo de la cabeza de tres capas usando BEM.

Tabla 1. Características del modelo BEM

Capa	Vértices	Triángulos	Conductividad
Cerebro	1500	2996	0,33
Cráneo	1000	1996	0,004125
Piel	500	996	0,33

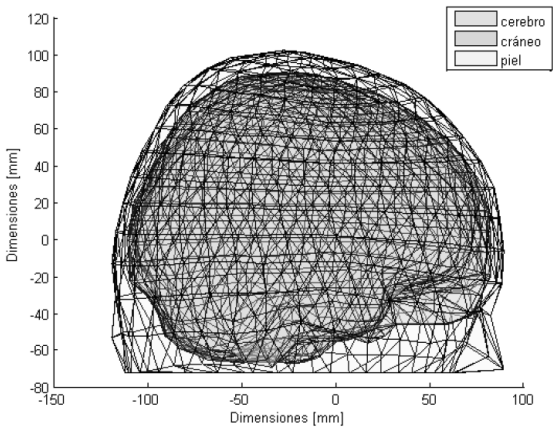


Fig. 1. Modelo de tres capas de la cabeza usando BEM

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Utilizando el modelo de la cabeza de tres capas con BEM y dados los parámetros, descritos en la Tabla 1, se simula una señal EEG de 1 segundo con una frecuencia de muestreo de 250 muestras por segundo, asumiendo que la señal se genera por tres dipolos, ubicados como se muestra en la Tabla 2. Además, asume que la actividad en las fuentes es del tipo sinusoidal con frecuencias alrededor de los 2 Hz.

Se utilizan 33 electrodos sobre la piel, ubicados de acuerdo al estándar 10-20 para captura de EEG. El EEG resultante se observa en la Fig. 2.

Tabla 2. Posiciones dipolos simulados			
Dipolo	x (mm)	y (mm)	z (mm)
1	-40	0	0
2	0	10	0
3	0	20	20

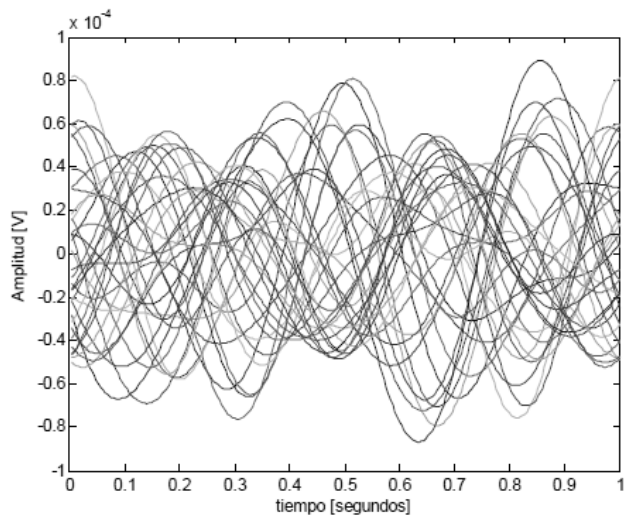


Fig. 2. EEG resultante de las señales aplicadas en los dipolos de la Tabla 2

El presente análisis considera la presencia de ruido blanco Gaussiano aditivo sobre el EEG, dados diferentes valores de SNR (5 dB, 15 dB y 25 dB). En la Fig. 3 se muestra el EEG para un SNR de 15 dB.

Así mismo, se utiliza una rejilla de 256 fuentes, uniformemente espaciadas dentro del cerebro, para el cálculo de la densidad de corriente y que resulta de la actividad neuronal, la cual, a su vez, se calcula inicialmente para el caso estático, considerando cada una de las 250 muestras del EEG simulado de forma independiente. De esta forma, se obtiene la densidad de corriente estimada para cada instante de tiempo. La minimización de las funciones objetivo (2) y (8) para los casos estático y

dinámico, respectivamente, se realiza utilizando la función *fminunc* del programa Matlab™. En el análisis se consideran los siguientes valores concretos de SNR: 5 dB, 15 dB y 25 dB, cuyas simulaciones se ilustran en las Fig. 4, Fig. 5 y Fig. 6, respectivamente.

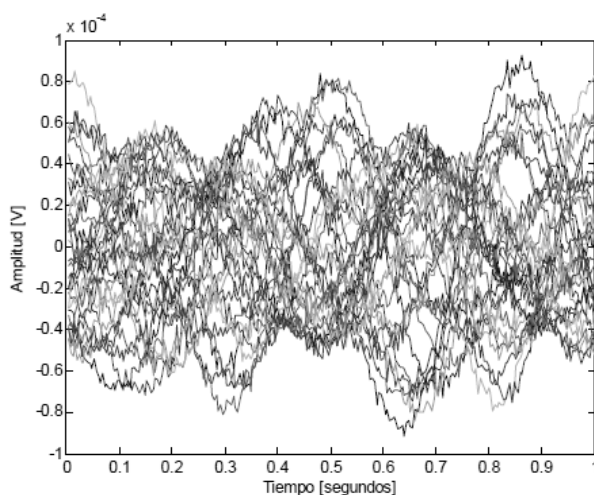


Fig. 3. EEG simulado con un SNR de 15 dB

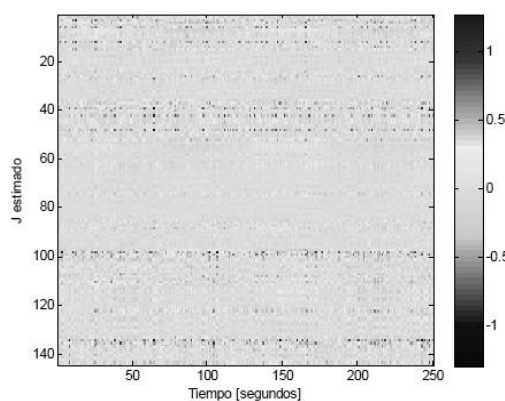


Fig. 4. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso estático para una SNR de 25 dB

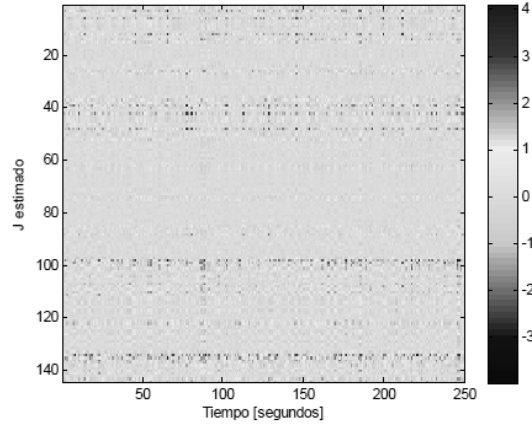


Fig. 5. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso estático para una SNR de 15 dB

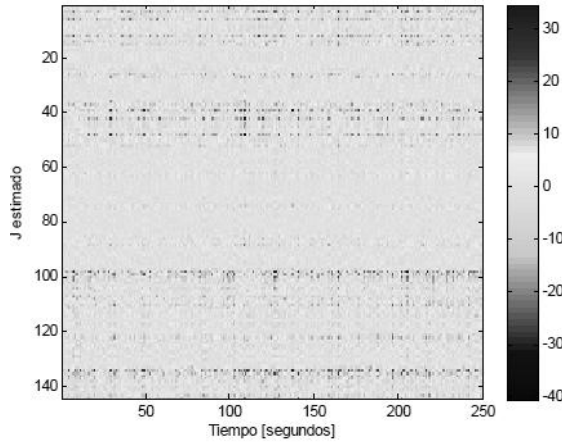


Fig. 6. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso estático para una SNR de 5 dB

El desarrollo del problema inverso dinámico se realiza mediante el modelo dinámico de (5), que para el caso concreto se asume igual a $a_1 = 1,2, b_1 = 0,05, a_2 = 0,01, a_3 = -0,001, a_4 = -0,9$ e introduciendo la matriz \mathbf{L} , tal que para cada fuente se promedie la actividad neuronal de sus 6 vecinos más cercanos: Se consideran las 250 muestras del EEG con los valores propuestos de análisis

para SNR, y se calcula la densidad de corriente en cada fuente usando como función objetivo (8) (ver Fig. 7, Fig. 8 y Fig. 9, respectivamente).

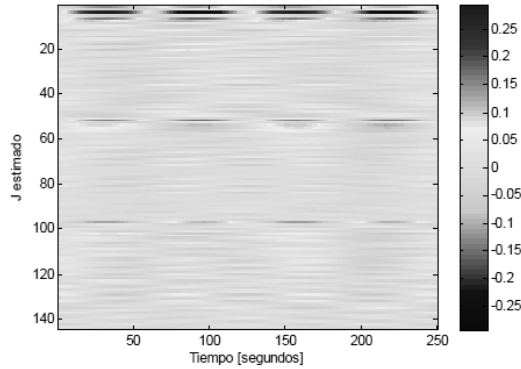


Fig. 7. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso dinámico para una SNR de 25 dB

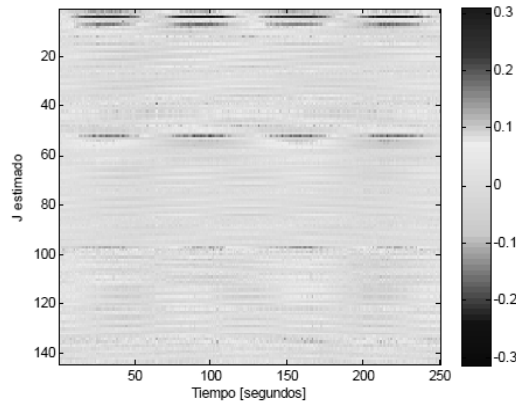


Fig. 8. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso dinámico para una SNR de 15 dB

Al comparar los resultados obtenidos en las Fig. 4 y Fig. 7, Fig. 5 y Fig. 8, y Fig. 6 y Fig. 9, para el caso estático y dinámico respectivamente, se observa que en el primer caso, frente a condiciones de ruido, se presenta una discontinuidad en los resultados, estimados para cada una de las fuentes en cada

instante de tiempo. Mientras que en el caso dinámico, se observa la evolución de la actividad neuronal de una forma suave y acorde a la actividad neuronal en tiempos pasados, aún frente a condiciones de ruido.

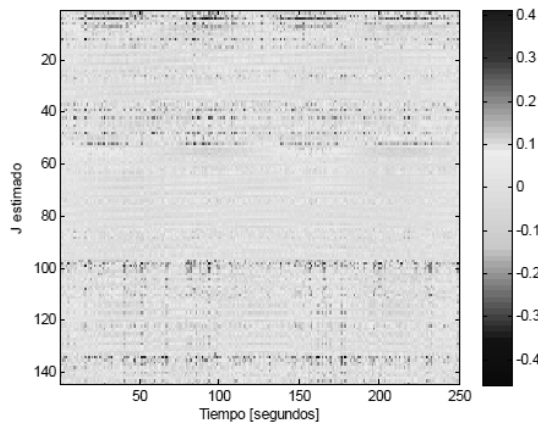


Fig. 9. Actividad neuronal sobre todas las fuentes estimadas usando el problema inverso dinámico para una SNR de 5 dB

Estos resultados son comparables con los obtenidos en (Yamashita et al., 2004; Galka et al., 2004; Galka et al., 2009) en condiciones de ruido similares. De lo anterior, es posible hacer un análisis comparativo entre los resultados obtenidos para el caso estático y para el caso dinámico, en la aplicación específica de localización de fuentes. En este caso, para las mismas condiciones de ruido, el error de localización en la actividad neuronal estimada se muestra en la Tabla 3, con respecto a las posiciones dadas en la Tabla 2. Allí se observa que el caso dinámico presenta un menor error en la estimación para las diferentes condiciones de ruido.

Tabla 3. Error de localización para el caso estático y el caso dinámico			
	SNR 5 dB	SNR 15 dB	SNR 25 dB
Caso estático	5,87 ± 0,42%	4,92 ± 0,29%	4,16 ± 0,12%
Caso dinámico	4,21 ± 0,26%	3,54 ± 0,23%	3,34 ± 0,14%

En la Fig. 10 se muestra el mapeo de la actividad neuronal sobre la superficie del cerebro, usando el modelo de BEM. Las cruces en rojo muestran las posiciones de los electrodos sobre la piel. Al proyectar la actividad neuronal, para cada instante de tiempo de forma continua, se observa que en el caso dinámico se obtiene continuidad en la estimación de la actividad neuronal, debida a las restricciones temporales. Mientras que para el caso estático se observa la discontinuidad en la propagación de la actividad neuronal.

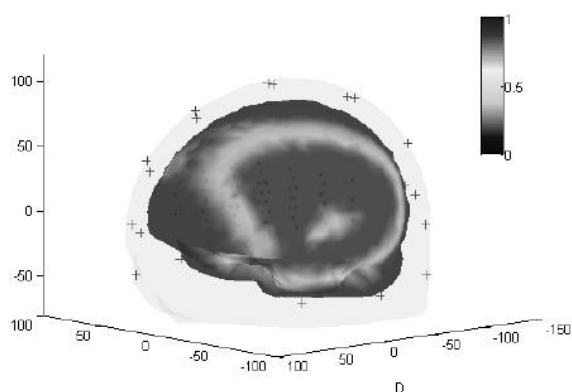


Fig. 10. Mapeo de la actividad neuronal sobre la superficie del cerebro para el instante de tiempo $t=0,4$ segundos usando el modelo dinámico

4. CONCLUSIONES

La metodología propuesta en este artículo, que incluye el uso de restricciones obtenidas a partir de modelos fisiológicos para la solución del problema inverso, muestran que es posible alcanzar una mejor estimación de la actividad neuronal frente al caso estático, con lo cual, se puede aumentar la precisión en aplicaciones de localización de fuentes. Si seleccionan modelos dinámicos más complejos basados en comportamiento fisiológico se puede obtener adicionalmente significado físico para los parámetros de estos modelos, obteniendo información adicional de análisis.

Adicionalmente, se observa la robustez del método frente a diferentes condiciones de ruido lo cual posibilita la utilización del método sobre señales EEG reales. Es de aclarar que para señales EEG reales el modelo dinámico usado en la solución del problema inverso debe ser ajustado a un modelo más realista (con restricciones fisiológicas) para la evolución dinámica de la actividad neuronal (Robinson et al., 2007).

Los resultados obtenidos en este estudio se sugiere que puedan ser usados en investigaciones que requieran el análisis de la actividad neuronal, tales como la localización de fuentes epileptogénicas o estudios de la actividad neuronal durante el sueño.

4. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se desarrolló en el marco del proyecto de investigación: *Sistema de Identificación de Fuentes Localizadas Epileptogénicas Empleando Modelos Espaciotemporales de Representación Inversa* financiado por Colciencias, la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales y la Universidad Tecnológica de Pereira.

5. REFERENCIAS

- Barton, M., Robinson, P., Kumar, S., Galka, A., Durrant-White, H., Guivant, J. and Ozaki, T., (2009); Evaluating the Performance of Kalman-Filter-Based EEG Source Localization, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(1), 122-136.
- De Peralta-Menendez, R.G., Gonzalez-Andino, S.L., (1998); A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem., *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(4), 440- 448.
- Galka, A., Yamashita, O., Ozaki, T., Bizcay, R. and Valdez-Sosa, P., (2004); A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal Kalman Filtering., *Neuroimage*, 23(1), 435-453.

- Grech, R., Tracey, C., Muscat, J., Camilleri, K., Fabri, S., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., Vanrumste, B., (2008); Review on solving the inverse problem in EEG source analysis, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(25).
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., Clercq, W., Velgut, A., D'Asseler, Y., Camilleri, K., Fabri, S., Van Huffel, S., Lemahieu, I., (2007); Review on solving the forward problem in EEG source analysis, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(46).
- Hansen, C., (1998); Rank-Deficient and Discrete Ill-Posed Problems: Numerical Aspects of Linear Inversion, *Society of Industrial and Applied Mathematics*.
- Long, C., Purdon, P., Temereanca, S., Desai, N., Hamalainen, M., Brown, E., (2006); Large scale Kalman Filtering Solutions to the Electrophysiological Source Localization Problem, A MEG Case Study., *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 4532-4535.
- Mininel, S., Vatta, F., Collaone, A., Bruno, P., Inchingolo, P., (2006); Three Dimensional Finite Difference EEG forward problem solution on High Performance Computers, *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 1114-1117.
- Pascual-Marqui, R., (1999); Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem, *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86.
- Plummer, C., Simon-Harvey, A., Cook, M., (2008); EEG source localization in focal epilepsy: Where are we now?, *Epilepsy*, 49(2), 201-218.
- Robinson, P., Kim, J., (2007); Compact Dynamical Model of Brain Activity, *Physical Review E*, 75(1), 0319071-03190710.
- Schmitt, U., Louis, A.K., (2002); Efficient Algorithms for the regularization of dynamics inverse problems, Part I: Theory, *Inverse Problems*, 18(3), 645-658.
- Sitz, A., Kurths, J., Voss, H.U., (2003); Identification of nonlinear spatiotemporal systems via partitioned filtering, *Physical Review E*, 68(1), 0162021-0162029.
- Yamashita, O., Galka, A., Ozaki, T., Bizcay, R., Valdez-Sosa, P., (2004); Recursive Penalized Least Squares Solution for Dynamical Inverse Problems of EEG Generation., *Human Brain Mapping*, 21(1), 221-235.

